



PCTIFR2004/003053

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 FEV. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bts, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354\*01

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

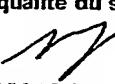
REMISE DES PIÈCES DATE <b>28 NOV 2003</b>		Réservé à l'INPI	
LIEU <b>75 INPI PARIS 34 SP</b>		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>28 NOV. 2003</b>		François RICALENS RHODIA SERVICES Direction de la Propriété Industrielle 40, rue de la Haie-Coq F-93306 AUBERVILLIERS CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) R 03156			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <input type="text" value="  /  /  "/>
		N°	Date <input type="text" value="  /  /  "/>
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		N°	Date <input type="text" value="  /  /  "/>
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
REACTIF ET PROCEDE D'OBTENTION D'UN DERIVE FLUORE ET SILYLE			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text" value="  /  /  "/>	N°
		Pays ou organisation Date <input type="text" value="  /  /  "/>	N°
		Pays ou organisation Date <input type="text" value="  /  /  "/>	N°
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		RHODIA CHIMIE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		6 . 4 . 2 . 0 . 1 . 4 . 5 . 2 . 6	
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	26, quai Alphonse Le Gallo	
	Code postal et ville	92512	BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	<b>28 NOV 2003</b>
LIEU	75 INPI PARIS 34 SP
N° D'ENREGISTREMENT	<b>0314002</b>
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W /260899

<b>Vos références pour ce dossier : ( facultatif )</b>		R 03156
<b>6 MANDATAIRE</b>		
Nom		RICALENS
Prénom		François
Cabinet ou Société		RHODIA SERVICES Direction de la Propriété Industrielle
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		11/02/1998
Adresse	Rue	40, rue de la Haie-Coq
	Code postal et ville	93306 AUBERVILLIERS CEDEX
N° de téléphone ( facultatif )		01 53 56 54 17
N° de télécopie ( facultatif )		01 53 56 54 10
Adresse électronique ( facultatif )		francois.ricalens@eu.rhodia.com
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention ( joindre un avis de non-imposition ) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt ( joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence ) :
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
 François RICALENS		

## Réactif et procédé d'obtention d'un dérivé fluoré et silylé

La présente invention a pour objet un procédé d'obtention d'un dérivé fluoré et silylé présentant une liaison entre un carbone porteur d'au moins un fluor et un silicium. Elle vise plus particulièrement la synthèse de dérivés silylés dont un des carbones relié au silicium est porteur d'un, avantageusement de deux, et même trois atomes de fluor.

Les dérivés fluoroalcoylés, et notamment particulièrement les dérivés perfluoroalcoylés, se développent dans les domaines de la pharmacie et de l'agrochimie. Ces composés sont particulièrement difficiles et coûteux à réaliser sauf quelques cas particuliers.

Un des moyens de perfluoroalcoyler est d'utiliser des carbanions Rf ou d'utiliser des composés réagissant comme des carbanions.

Parmi les dérivés réagissant comme des carbanions, on peut citer les réactifs du type Rf-Si(Me)<sub>3</sub>. Le cas où Rf est CF<sub>3</sub> est appelé réactif de Ruppert.

Ces dérivés silylés sont particulièrement difficiles à obtenir et nécessitent des séquences coûteuses ce qui rend leur application industrielle quasiment impossible ou hors de prix. On se réfère aux synthèses décrites dans :

- Organic Synthesis; Coll Index IX, 711 (Synthèse utilisant Et<sub>3</sub>N<sub>3</sub>P) ; et dans
- J of Fluorine Chemistry, 2001, volume 112, 123-131

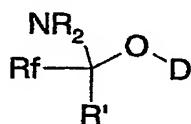
C'est pourquoi un des buts de la présente invention est de fournir un procédé qui permette de réaliser des réactifs du type Rf-Si≤, c'est-à-dire un composé présentant un atome sp<sup>3</sup> fluoré perhalogéné relié directement à un atome de silicium.

Un autre but de la présente invention est de réaliser le réactif de Ruppert ou un de ses équivalents, par une technique mettant, d'une part, en œuvre des composés relativement peu coûteux et, d'autre part, ne nécessitant pas une séquence d'étapes particulièrement coûteuse.

Un autre but de la présente invention est de réaliser un dérivé du type ci dessus *in situ*, le cas échéant à l'état naissant (statu nascendi).

Ces buts et d'autres qui apparaîtront par la suite sont atteints au moyen d'un procédé d'obtention d'un dérivé fluoré et silylé présentant une liaison entre un carbone porteur d'au moins un fluor et un silicium, comportant une étape où un dérivé de formule (I) R<sub>f</sub>-Y-O-D où D est choisi parmi les radicaux silylés et mis en présence d'une base et où Y est choisi parmi les groupes carbonyle (-CO-) et amino méthylène [-(NR<sub>2</sub>)C(R)-].

Le groupe amino méthylène est avantageusement susceptible d'être issu de l'action sur un amide utilisé comme solvant d'un R<sub>f</sub> suivi d'une silylation (confère les demandes PCT au nom de la demanderesse N° WO 97/19038 et N° WO 98/22435) pour donner un produit de structure :



- 5 où les deux R, identiques ou différents sont tels que HNR<sub>2</sub> soit une amine secondaire, éventuellement cyclique, avantageusement d'au plus 10 atomes de carbone et où R' est hydrogène ou bien un radical aliphatique (c'est-à-dire dont la liaison ouverte est portée par un carbone sp<sup>3</sup> éventuellement fonctionnalisé) ou aromatique (liaison ouverte portée par un carbone intracyclique d'un noyau aromatique), avantageusement d'au plus 10 atomes de carbone, de préférence d'au plus 6.
- 10

Avantageusement R et R' sont choisis de manière que R'-CO-NR<sub>2</sub> soit un solvant utilisable dans la présente invention.

- 15 La valeur préférée de Y est le carbonyle, mais, ainsi que cela sera exposé par la suite la valeur aminométhylène peut intervenir non seulement directement, mais aussi comme intermédiaire possible. La présence de base n'est pas indispensable quand Y est aminométhylène.

Ici, la notion de « base » doit être prise en compte *lato sensu* puisque des halogénures tels que le chlorure et le fluorure sont dans le cadre de la présente invention considérés comme des bases. Les bases dont l'acide associé est plus fort que l'acide trifluoroacétique sont définies par la constante de Hammett de l'acide associé ; la basicité des autres bases est classée et évaluée par le pKa (défini dans l'eau sous des conditions normales) de l'acide associé. La réaction ayant lieu dans un milieu sec et non aqueux, une base qui est considérée comme une base faible en milieu aqueux, peut avoir des propriétés basiques et nucléophiles relativement importantes dans ledit milieu. Ladite base faible est avantageusement telle que le pKa de son acide associé soit au plus égal à 7, avantageusement à 5, de préférence à 3, plus préférentiellement à 1.

Le groupe D est un groupe silyle au sens large du terme, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un silicium porteur de radicaux hydrocarbonés, c'est-à-dire contenant de l'hydrogène et du carbone, éventuellement reliés au silicium par un atome d'oxygène. Ainsi, D répond avantageusement à la formule Si(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) avec R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> identiques ou différents étant choisis parmi les aryles, les alcoyles, alcoyloxyles, et les silyloxyles, voire les silyles, notamment les trialcoylesilyles.

- 30 Selon une mise en œuvre de la présente invention R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents étant choisis parmi les aryles, les alcoyles, voire les silyles et R<sub>3</sub> étant
- 35

choisi parmi les aryles, les alcoyles et aussi parmi les radicaux alcoyloxyles, et les silyloxyles.

La base est avantageusement chargée formant ainsi un anion basique dans les conditions opératoires.

5 Selon un mode avantageux de l'invention, cet anion basique peut être l'anion carboxylate  $R_f\text{-CO-O}^-$ .

Si la base est silicophile, elle réagira sur le composé de formule  $R_f\text{-CO-O-D}$  pour donner le carboxylate ci dessus. Dans ces conditions, il est préférable dans la majorité des cas, d'utiliser directement ledit carboxylate 10 comme source de base plutôt qu'une base qui réagit avec l'ester silyle pour donner ledit carboxylate.

Aussi selon une mise en œuvre avantageuse, ledit anion basique est avantageusement faiblement silicophile, c'est-à-dire qu'il est susceptible de former une liaison avec un silyle (on prend comme référence le triméthylsilyle) 15 présentant une énergie d'au plus 110 Kcal/mol (voir l'article de R. Walsh *Acc. Chem. Res.*). Il est préférable que ledit anion basique soit choisi parmi ceux non susceptibles de former une liaison avec un silyle ou susceptibles de former une liaison avec un silyle présentant une énergie d'au plus 100, de préférence 90 Kcal/mol.

20 En pratique, pour cette mise en œuvre, il est préférable de choisir une base, ou plus exactement un anion basique tel que, lorsque l'on met en contact une mole de trifluoroacétate de triméthylsilyle avec  $1/10^{\text{ème}}$  d'équivalent d'anions basiques dans le DMF anhydre, on obtient à l'équilibre thermodynamique un rapport (anion basique initialement présent – trifluoroacétate libéré)/(trifluoroacétate libéré) silyle au moins égal à  $1/50^{\text{ème}}$ , avantageusement à  $1/10^{\text{ème}}$ , de préférence à  $1/5^{\text{ème}}$ , préférentiellement à  $\frac{1}{2}$ . L'équilibre thermodynamique est réputé atteint au bout de 2 h à 25°C. Le trifluoroacétate peut aisément être dosé dans le milieu par RMN du fluor (dosage de la totalité des espèces  $\text{CF}_3\text{COO}^-$ ) et potentiométrie (dosage spécifique de l'espèce trifluoroacétate de triméthylsilyle).

30 La base est avantageusement non nucléophile de manière à ne pas réagir sur le composé de formule (I). En d'autre terme, la base doit avantageusement être telle que d'une part sauf à le vouloir, ne pas attaquer l'atome de silicium avec éjection de l'anion carboxylate comme cela a été explicité plus haut, et d'autre part ne pas réagir irréversiblement sur le carbone carboxylique pour former soit un alcoolate soit un dérivé carbonylé avec une éjection du silanolate. Ainsi, la base est avantageusement au plus aussi nucléophile qu'un silanolate.

La quantité de base à introduire n'est critique que dans la mesure où cette dernière, dans les conditions opératoires, est instable, notamment si elle réagit

sur le dérivé de formule (I) et le consomme ; dans ce cas il préférable de n'utiliser que des quantités, exprimées en équivalent, inférieures à la quantité du dérivé de formule (I).

Plus on ajoute de base, plus grande est la cinétique. La limitation supérieure dépend de la solubilité de la base dans le milieu, de sa force et de son activité.

Toutefois, en général, pour avoir une certaine efficacité, il est préférable que le rapport molaire ( $B/DI$ ) entre la base exprimée en équivalent (numérateur) et le dérivé de formule (I) exprimé en équivalent soit au moins de 0,5%, avantageusement de 1%, de préférence de 2%.

Une valeur supérieure est encore moins critique, surtout lorsque l'on le verra par la suite, l'on s'arrange pour que le temps de séjour des composés formés soit faible.

Toutefois, on peut indiquer qu'en général le rapport molaire ( $B/DI$ ) entre la base exprimée en équivalent et le dérivé de formule (I) exprimé en équivalent est au plus égal à 2, de préférence à 1, avantageusement à 0,5, plus préférentiellement à 20%. Ces valeurs supérieures sont surtout intéressantes lorsque la base est relativement instable. Cela peut, notamment être le cas dans le cadre de certains carboxylates.

La réaction est avantageusement menée dans un milieu ou solvant aprotique. Ledit solvant, ou milieu, aprotique comporte avantageusement une concentration d'acide(s)  $pK_a$  inférieure à 20, avantageusement à 25, de préférence à 30, au plus égale à 1000 ppm en moles par rapport au composé de formule (I). En effet, ces milieux acides réagissent avec le dérivé carboné fluoré et silyle désiré en le détruisant. Une concentration en eau ou en acide telle que définie ci-dessus abaisse significativement le rendement.

Le milieu ou solvant peut être soit un solvant aprotique polaire, soit un solvant ionique ou un sel fondu, soit enfin un mélange des variétés qui viennent d'être spécifiées. Les solvants apolaires peuvent être utilisés si la base utilisée est soluble dans de tels milieux à une concentration d'au moins  $10^{-3}$  équivalent par litre.

Dans le cas des solvants aprotiques polaires, il est préférable que l'une au moins des conditions ci après soit réunie, avantageusement les deux. Il est souhaitable que le nombre, ou indice, donneur du dit solvant soit au moins égal à 10, avantageusement à 20 ; et il est également souhaitable que l'epsilon (constante diélectrique) soit au moins égal à 10, avantageusement à 15.

Rappelons que pour la définition de l'indice donneur (ou nombre donneur : "donor number") on peut se référer à l'ouvrage de Christian Reichardt, *Solvents*

*and solvents effects in organic chemistry*, p. 19 (1988), ouvrage où l'on trouve comme définition le négatif de l'enthalpie ( $-\Delta H$  exprimé en kilocalorie/mol) de l'interaction entre le solvant et le pentachlorure d'antimoine dans une solution diluée de dichlorométhane.

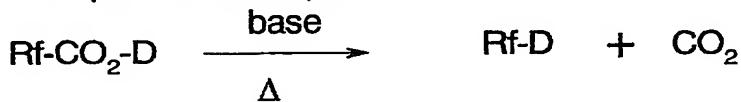
5 Le point d'ébullition des solvants utilisables pour la présente invention est avantageusement au moins égal à la température de réaction, laquelle est usuellement supérieure ou égale à 100°C, avantageusement supérieure à 120°C. La température maximale de réaction est avantageusement au plus égale à 200°C (un, de préférence deux, chiffres significatifs)

10 Lorsque l'on utilise du diméthylformamide, la température à utiliser est de préférence entre 130 et 170°C, plus préférentiellement de 130 à 150°C.

Pour différentes raisons, notamment de recyclage il est préférable que les solvants ne présentent, en milieu aqueux, de caractère affirmé basique ou acide. Ainsi il est plus pratique que, lorsque le solvant, ou l'un des constituants du 15 solvant a un caractère basique, l'acide associé à la base présente un  $pK_a$  soit au plus égal à 5, avantageusement à 5,5. Les contraintes optimales sur l'acidité ont été exposées auparavant.

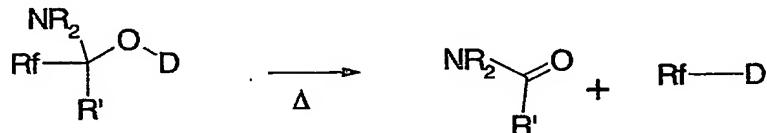
Il est préférable que, à l'exception des amides peralcoylés, le solvant ne présente pas de fonction carbonyle, à moins que l'on veuille faire réagir le 20 réactif Rf-D sur ladite fonction carbonyle. D'ailleurs, le plus souvent les dérivés carbonylés présentant un hydrogène en alpha sont trop acides pour donner de bon rendement.

Ainsi la réaction est menée à une température telle que la réaction, symbolisée par l'une des équations ci-après, ait lieu.



25

ou



La température de réaction (thermolyse) est usuellement supérieure ou égale à 100°C, avantageusement supérieure à 120°C. La température maximale de réaction est avantageusement au plus égale à 200°C (un, de préférence deux chiffres significatifs). La température à utiliser est de préférence entre 130 et 170°C, plus préférentiellement de 130 à 150°C.

La pression ne joue pas un rôle essentiel mais il peut être intéressant lorsque les composés sont trop volatils, notamment lorsque les produits de départ sont volatils, d'imposer une pression supérieure à la pression atmosphérique.

5 Toutefois, dans ce cas-là, on a intérêt à faire en sorte que l'on puisse retirer le produit désiré formé du mélange réactionnel aussi rapidement que possible. En effet, la grande réactivité de ces produits, si elle est très avantageuse pour leurs propriétés, est un handicap lors de leur synthèse.

10 Pour réduire le temps de séjour du produit désiré dans le mélange réactionnel, on peut soit réaliser la réaction rapidement et attendre que le taux de transformation du dérivé de formule (I) atteigne une valeur, relativement faible, choisie à l'avance, en général entre 10 et 50%, puis à séparer les produits et recycler le produit de départ vers la réaction.

15 Une autre possibilité est de faire une dérivation sur le réacteur et éliminer en boucle au fur et à mesure de sa formation le produit désiré.

Enfin, lorsque les produits de la réaction et notamment le dérivé R<sub>f</sub>-D, sont plus volatils que le solvant, il est possible de séparer en continu le produit désiré (R<sub>f</sub>-D) au fur et à mesure de sa formation.

20 Cela est particulièrement vrai quand R<sub>f</sub> présente un nombre de carbones inférieur à 5 atomes de carbone.

Les solvants ayant donné le meilleur résultat dans le cadre de la présente étude sont des amides peralcoylés, c'est-à-dire ne portant plus d'hydrogène libre. Ce résultat est surprenant dans la mesure où de tels amides sont connus pour donner une réaction avec le réactif de Ruppert (CF<sub>3</sub>-SiMe<sub>3</sub>), ce que 25 confirme la présente étude. Toutefois, cette réaction semble défavorisée aux températures ci dessus et c'est la raison pour laquelle il est préférable de récupérer le composé désiré (R<sub>f</sub>-D) avant de laisser refroidir et encore plus préférable de le récupérer au fur et à mesure de sa formation lorsque l'on utilise de tels solvants.

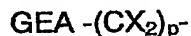
30 Une autre variété de solvant donnant satisfaction est la famille des nitriles. Enfin, les éthers donnent également de bons résultats.

Il convient toutefois de signaler à nouveau que les amides, s'ils permettent la réaction et s'ils la favorisent grandement, présentent l'inconvénient dans certaines conditions de se condenser avec les réactifs désirés selon la présente 35 invention. Ainsi, le réactif de Ruppert est susceptible à température relativement basse de réagir sur le carbonyle du diméthylformamide pour donner un dérivé silyle de formule R<sub>f</sub>-CH[N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-O-D.

Mais cette réaction est réversible car le produit de la réaction d'addition sur l'amide peut par chauffage redonner le produit désiré. Au cours de l'étude ayant mené à la présente invention la réaction ci après a été mise en évidence.

L'on reconnaît le composé de formule I où le Y est aminométhylène.

5 Par Rf on entend un radical de formule :

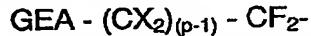


où :

- les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule  $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$  avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone porteur de la liaison ouverte ;
- p représente un entier au plus égal à 2 ;
- GEA représente un groupe électroattracteur (c'est-à-dire dont la constante de Hammett sigma p  $[\sigma_p]$  supérieur à 0, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule  $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$ , avec v entier au plus égal à 8, avantageusement à 5.

Le nombre total de carbone de Rf est avantageusement choisi dans l'intervalle fermé (c'est-à-dire bornes comprises) allant de 1 à 15, de préférence de 1 à 10.

Avantageusement Rf répond à la formule :



Les résultats sont particulièrement intéressants quand la moitié au moins des X sont fluor, avantageusement les ¾, de préférence la totalité.

Un autre ensemble intéressant celui où la moitié au moins des radicaux X et GEA avantageusement les ¾, de préférence la totalité, sont choisis parmi les atomes de fluor et les restes perfluorés de formule  $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$  avec v entier au plus égal à 8, avantageusement à 5.

30 L'intersection des deux ensembles (c'est-à-dire le sous ensemble répondant aux deux contraintes ci-dessus) correspond à l'une des mises en œuvre préférées ; ainsi, l'une des mises en œuvre préférées consiste à choisir Rf parmi les radicaux perfluorés de formule  $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$  avec v entier choisi dans l'intervalle fermé (c'est-à-dire bornes comprises) allant de 1 à 15, de préférence de 1 à 10. Notamment pour des raisons de facilité de distillation, il peut être opportun de choisir pour v, une valeur au plus égale à 8, avantageusement à 5, de préférence à 3.

En particulier  $R_f$  peut être choisi parmi le trifluorométhyle, le pentafluoroéthyle, les heptafluoropropyles et les nonafluorobutyles (notamment le linéaire).

Le radical  $R_f$  peut porter au moins une autre fonction de même nature

5 (c'est-à-dire que la séquence d'atomes caractéristique de la fonction, ici carboxylate de silyle [CO-O-Si] est la même mais que les substituants peuvent être différent) que celle, le plus souvent identique (c'est-à-dire porteuse des même substituants), à celle qui est l'objet de l'invention, de manière à obtenir un composé di ou polyfonctionnel.

10 Dans ce cas GEA est, ou est porteur de la dite fonction, à savoir carboxylate de silyle.

Quand GEA est ladite fonction, alors  $p$  est au moins égal à deux.

Lorsque l'on utilise des bases qui sont silicophiles, la base réagit sur le composé de formule (I) pour donner le sel d'acide correspondant. C'est ce sel 15 d'acide qui, à ce moment-là, jouera un rôle de base.

Ainsi, parmi les bases utilisables, on peut utiliser le sel d'acide correspondant ( $R_f\text{-COO}^-$ ). Ce sel se décompose en raison du pouvoir fortement électroattracteur du radical  $R_f$ , ce qui peut induire des réactions parasites et abaisser le rendement de transformation (RT, c'est-à-dire le rendement en 20 produit désiré ramené en substrat consommé par la réaction). En revanche, le rendement de réaction (RR, c'est-à-dire le rendement en produit désiré par rapport à la quantité de substrat initial mise en jeu ;  $RR = TT \times RT$ ) est en général assez élevé.

L'homme du métier pourra donc choisir selon qu'il désire un rendement de 25 réaction élevé RR, (rendement en produit désiré par rapport à la quantité de substrat initial mise en jeu ;  $RR = TT \times RT$ ) ou une sélectivité élevée.

En revanche, des bases plus faibles et peu silicophiles comme, par exemple, les halogénures plus lourds que le fluor et notamment chlorure améliore les rendements de transformation, mais présentent une plus faible 30 réactivité et donc réduisent le taux de transformation ( $TT$  = quantité de produit transformé rapporté à la quantité de produit initiale), le rendement de réaction (RR) ainsi que la productivité et le rendement volumique.

Les co-cations des bases sont avantageusement des alcalins, 35 avantageusement de rang au moins égal à celui du sodium ou des cations organiques assez gros, tels que les oniums, notamment les tétraalcoylammoniums et les tétraalcoylphosphoniums. On peut également utiliser les tétraarylammnoniums et tétraarylphosphoniums. On peut également

utiliser des oniums mixtes, c'est-à-dire comportant à la fois des aryles et des alcoyles.

Rappelons que les oniums sont les cations dont le nom comporte un affixe (généralement suffixe) « onium », tel que sulfonium, phosphonium, ammonium, ...), du type tétraalcoylammonium tétraarylphosphonium, trialcoylsulfonium. Ces oniums, sont avantageusement des cations formés par les éléments métalloïdes des colonnes V B et VI B (tels que définis dans le tableau de la classification périodique des éléments publiés au supplément au Bulletin de la Société Chimique de France en janvier 1966) avec respectivement 4 ou 3 chaînes hydrocarbonées monovalentes. Il convient de noter que les oxoniums sont peu stables et ne peuvent être utilisés dans cette application. Parmi ces oniums, les préférés sont les tétraalcoylammonium présentant de 4 à 24 atomes de carbone, de préférence de 4 à 12 atomes de carbone, les tétraalcoylphosphoniums présentant de 4 à 24 atomes de carbone, de préférence de 4 à 12 atomes de carbone et les tétraarylphophonium, ainsi que les mixtes alcoyltriarylphophonium ; dialcoyldiaryl phosphonium et trialcoylmono arylphosphonium.

Il peut également être intéressant d'utiliser des dérivés ayant une charge positive très délocalisée comme dans le cas des bases de Schwesinger ou plus simplement des « iniums » tel que notamment les imidazoliniums ou les guanidiniums et les composés utilisés comme solvants ioniques ou sels fondus.

Rappelons que les iniums sont des cations dont le nom comporte un affixe (généralement suffixe) « inium », tel que sulfinium, phosphinium, iminium, pyridinium, ...) on préfère les iniums formés par les éléments métalloïdes des colonnes V B et VI B (tels que définis dans le tableau de la classification périodique des éléments publiés au supplément au Bulletin de la Société Chimique de France en janvier 1966) avec respectivement 3 ou 2 chaînes hydrocarbonées dont une est bivalente et forme une double liaison avec ledit élément métalloïde et les autres étant monovalentes. Les éléments de la colonne V B sont préférés et parmi ces derniers, l'azote. les iniums dont l'élément métalloïde est le seul oxygène ne sont d'ordinaire pas assez stable pour être utilisé dans la présente invention.

Lorsque l'on utilise un solvant ionique ou un sel fondu, on peut choisir l'anion ou l'un des anions comme base susceptible de donner lieu à la réaction.

Parmi les anions bases préférés, on peut citer les halogénures et surtout le chlorure.

Les superacides ne donnent pas des anions susceptibles de jouer le rôle d'une base dans le cadre de la présente invention. Ainsi, les anions

correspondants à des acides dont la constante de Hammett dans l'échelle des acides est supérieure à 13 et même supérieure à 12 sont à éviter.

La présente invention peut être mise en œuvre en utilisant la réaction selon la présente invention pour faire *in situ* un réactif du type Ruppert et réaliser ainsi 5 la réaction de fluoroalcoylation sans isoler le réactif  $R_f$ -D.

Ainsi la présente invention vise un réactif qui comporte pour addition successive ou simultanée :

- une base
- un composé de formule I

10 - un solvant dont le point d'ébullition est au moins égal à 100°C, avantageusement supérieure à 120°C avantageusement entre 130 et 170°C, plus préférentiellement de 130 à 150°C.

La présente invention vise aussi l'utilisation du réactif ci dessus pour greffer 15 un  $R_f$  sur un substrat électrophile par chauffage à une température au moins égale à 120°C, avantageusement entre 130 et 170°C, plus préférentiellement de 130 à 150°C.

Il convient de mentionner que le dérivé de formule  $R_f$ -C(O)-O-D peut être synthétisé dans le milieu réactionnel, avantageusement avant d'atteindre la température de distillation du composé DX, par action de l'anion  $R_f$ -C(O)-O<sup>-</sup> sur 20 un composé DX où X est un groupe partant halogène ou pseudo halogène.

$X^-$  est avantageusement choisi parmi les anions qui forme une base préférée selon la présente invention, excepté cela va sans dire  $R_f$ -C(O)-O<sup>-</sup>. Un des groupes partants satisfaisant est le chlore car le mélange réactionnel est alors prêt à être soumis à la thermolyse donnant le produit désiré car il possède 25 à la fois les anions jouant un rôle catalytique basique et le composé de formule I. Si l'on veut comme base le  $R_f$ -C(O)-O<sup>-</sup> il suffit de se placer en sous stoechiométrie du DX.

30 Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

Compte tenu de la réactivité, de la volatilité des produits de réaction et des difficultés analytiques, les rendements présentent une indétermination relativement élevée.

35 **Exemple I - Trifluoroacétate de triméthylsilyle en présence de trifluoroacétate de potassium**

Le trifluoroacétate de potassium (152 mg, 1 mmol) est chargé dans un tube Schott de 60 ml sous atmosphère d'argon. Le DMF (2 ml) puis le trifluoroacétate de triméthylsilyle (372 mg, 2 mmol) sont ajoutés à 20°C sous atmosphère

d'argon. Le tube est fermé et le mélange réactionnel est chauffé à 140° pendant la durée désirée. Après retour à 20°C, le milieu réactionnel est analysé sans autre traitement. Les performances sont rassemblées dans le tableau ci-après.

Essai	Solvant	Durée (h)	Température (°C)	TFAK / TFATMS	RR (TFATMS) (a) (%)	RR (CF <sub>3</sub> SiMe <sub>3</sub> ) (a) (%)	RT
1A	DMF	3	140	1/10	11	8 ou 75 <sup>(b)</sup>	/
1B	DMF	2	140	1/1	32	11	34
1C	DMF	5h45	140	1/1	48	15	31

5 (a) Dosage par RMN 19F avec étalon interne (b) RR = 8% par rapport au TFATMS et RR = 75% par rapport au TFAK.

#### Exemple II - Trifluoroacétate de triméthylsilyle en présence de chlorure de potassium

Le chlorure de potassium (74,5 mg, 1 mmol) est chargé dans un tube Schott de 60 ml sous atmosphère d'argon. Le DMF (2 ml) puis le trifluoroacétate de triméthylsilyle (372 mg, 2 mmol) sont ajoutés à 20°C sous atmosphère d'argon. Le tube est fermé et le mélange réactionnel est chauffé à 140° pendant la durée désirée. Après retour à 20°C, le milieu réactionnel est analysé sans autre traitement. Les performances sont rassemblées dans le tableau ci-après.

15

Essai	Solvant	Durée (h)	Température (°C)	KCl / TFATMS	RR (TFATMS) (a) (%)	RR (CF <sub>3</sub> SiMe <sub>3</sub> ) (a) (%)	RT
2a	DMF	4	140	8/10	5	3	60
2b	DMF	4	140	7/10	13	6	46
2c	PhCN <sup>(b)</sup>	4	140	6/10	15	3.5	23

(a) Dosage par RMN 19F avec étalon interne (b) source de chlorure : Me<sub>4</sub>NCl.

#### Exemple III - Trifluoroacétate de triméthylsilyle en présence de trifluoroacétate de potassium (addition et distillation en continu)

Sur un pied de DMF (7,13 g) chauffé à 140°C, est ajoutée une solution de trifluoroacétate de potassium (1,2 g, 7,74 mmol) et de trifluoroacétate de triméthylsilyle (3,09 g, 16,6 mmol) dans du DMF (7,1 g) en 2h 40. Une fois l'addition achevée, le chauffage est maintenu pendant 45 minutes. En cours de réaction les composés volatils sont récoltés dans des pièges refroidis à -78°C. Une fois le chauffage achevé et retour à 20°C, les différentes phases (Volatils recondensés et DMF) sont analysées par potentiométrie et RMN 19F. Dans ces

conditions, le RR est de 22% molaire et le TT en TFATMS de 66% molaire (RT=33%). Le schéma du montage utilisé est donné à la figure I.

**Exemple IV - Trifluoroacétate de triméthylsilyle en présence de chlorure de potassium (addition et distillation en continu)**

- 5 Sur un pied de DMF (7,13 g) chauffé à 140°C contenant du chlorure de potassium (990 mg, 13,28 mmol), est ajoutée une solution de trifluoroacétate de triméthylsilyle (3,09 g, 16,6 mmol) dans du DMF (7,1 g) en 3h 40. Une fois l'addition achevée, le chauffage est maintenu pendant 45 minutes. En cours de réaction les composés volatils sont récoltés dans des pièges refroidis à -78°C.
- 10 Une fois le chauffage achevé et retour à 20°C, les différentes phases (Volatile recondensés et DMF) sont analysées par potentiométrie et RMN 19F. Dans ces conditions, le RR est de 3% molaire et le TT en TFATMS de 7% molaire (RT = 43%). Le schéma du montage utilisé est identique au précédent.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'obtention d'un dérivé fluoré et silylé présentant une liaison entre un carbone porteur d'au moins un fluor et un silicium, caractérisé par le fait qu'il comporte une étape où un dérivé de formule (I)  $R_f-Y-O-D$  est mis en présence d'une base, où D est choisi parmi les radicaux silylés où Y est choisi parmi les groupes carbonyle (-CO-) et aminométhylène et où D est choisi parmi les radicaux silylés.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que Y est un aminométhylène de formule :  
$$-(NR_2)C(R)-$$
 où les deux R, identiques ou différents sont tels que  $HNR_2$  soit une amine secondaire, éventuellement cyclique, avantageusement d'au plus 10 atomes de carbone et où R' est hydrogène ou bien un radical aliphatique (c'est-à-dire dont la liaison ouverte est portée par un carbone  $sp^3$  éventuellement fonctionnalisé) ou aromatique (liaison ouverte portée par un carbone intracyclique d'un noyau aromatique), avantageusement d'au plus 10 atomes de carbone, de préférence d'au plus 6.
10. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé par le fait .Y est carbonyle.
15. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que D répond à la formule  $Si(R_1)(R_2)(R_3)$  avec  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents étant choisis parmi les aryles, les alcoyles, et  $R_3$  étant choisi parmi les aryles, les alcoyles et aussi parmi les radicaux alcoyloxyles, et les silyloxyles.
20. Procédé selon les revendications 3 et 4, caractérisé par le fait que la base est un anion basique.
25. Procédé selon les revendications 3 à 5, caractérisé par le fait que la base est un anion basique faiblement silicophile.
30. Procédé selon les revendications 3 à 6, caractérisé par le fait que ladite base, est telle que, lorsque l'on met en contact une mole de trifluoroacétate de triméthylsilyle avec  $1/10^{\text{ème}}$  d'équivalent d'anions basiques dans le DMF
35. 7. Procédé selon les revendications 3 à 6, caractérisé par le fait que ladite base, est telle que, lorsque l'on met en contact une mole de trifluoroacétate de triméthylsilyle avec  $1/10^{\text{ème}}$  d'équivalent d'anions basiques dans le DMF

anhydre, on obtient à l'équilibre thermodynamique un rapport (anion basique initialement présent – trifluoroacétate libéré)/(trifluoroacétate libéré) silylé au moins égal à 1/50<sup>ème</sup>, avantageusement à 1/10<sup>ème</sup>, de préférence à 1/5<sup>ème</sup>, préférentiellement à ½.

5            8. Procédé selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisé par le fait que le rapport molaire entre la base exprimée en équivalent (numérateur) et le dérivé de formule (I) est au moins égal à 0,5%, avantageusement à 1%, de préférence à 2%.

10          9. Procédé selon les revendications 3 à 8, caractérisé par le fait que le rapport molaire entre la base exprimée en équivalent (numérateur) et le dérivé de formule (I) exprimé en mole est au plus égal à 100%, avantageusement à 50%, de préférence à 20%.

15          10. Procédé selon les revendications 1 à 9, caractérisé par le fait que la réaction est menée dans un milieu choisi parmi les solvants aprotiques, les solvants ioniques et les sels fondus ainsi que leur mélange.

20          11. Procédé selon les revendications 10, caractérisé par le fait que ledit milieu comporte une concentration d'acide(s) de pKa inférieure à 20, avantageusement à 25, de préférence à 30, au plus égale à 1000 ppm en mole par rapport aux moles de solvant(s).

25          12. Procédé selon les revendications 1 à 11, caractérisé par le fait que la réaction est menée dans un solvant aprotique polaire dont le nombre donneur Nd est au moins égal à 10, avantageusement à 20 ;

30          13. Procédé selon les revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que la réaction est menée dans un solvant aprotique polaire dont la constante diélectrique epsilon est au moins égal à 10, avantageusement à 15.

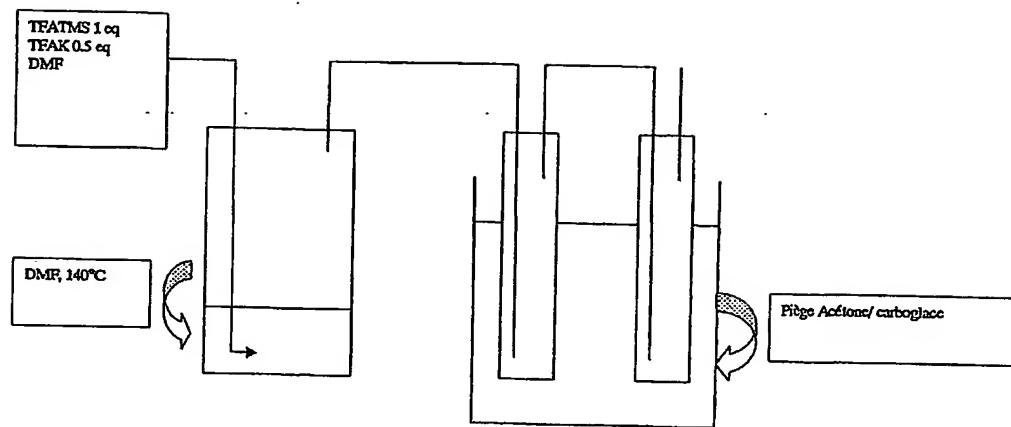
35          14. Procédé selon les revendications 3 à 13, caractérisé par le fait que la réaction est menée à une température telle que la réaction, symbolisée par l'équation ci-après, ait lieu



15. Procédé selon les revendications 1 à 14, caractérisé par le fait que la pression est choisie de manière à être au moins égale à la pression atmosphérique.
- 5 16. Procédé selon les revendications 3 à 15, caractérisé par le fait que la base est une base faible et telle que le pKa de l'acide associé soit au plus égal à 7, avantageusement à 5, de préférence à 3, plus préférentiellement à 1.

1er dépôt

1



5

**FIGURE 1/I**

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION**

**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1... / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	R 03156		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 1H 002		
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) REACTIF ET PROCEDE D'OBTENTION D'UN DERIVE FLUORE ET SILYLE			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> RHODIA CHIMIE 26, quai Alphonse Le Gallo 92512 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom VIDAL			
Prénoms Thierry			
Adresse	Rue	37, rue Bataille	
	Code postal et ville	69008	LYON
Société d'appartenance (facultatif)		RHODIA RECHERCHES	
Nom ROQUES			
Prénoms Nicolas			
Adresse	Rue	25, rue Guilloud	
	Code postal et ville	69003	LYON
Société d'appartenance (facultatif)		RHODIA RECHERCHES	
Nom SAINT-JALMES			
Prénoms Laurent			
Adresse	Rue	16, rue Latouche Tréville	
	Code postal et ville	69330	MEYZIEU
Société d'appartenance (facultatif)		RHODIA RECHERCHES	
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		Le 28 novembre 2003 François RICALENS	

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/FR04/003053

International filing date: 29 November 2004 (29.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR  
Number: 0314002  
Filing date: 28 November 2003 (28.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 11 March 2005 (11.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:



**BLACK BORDERS**

- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS



**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**



**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

OTHER: \_\_\_\_\_

---

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**